Health Canada Santé Canada

Bulletin 7, numéro 4
Octobre 1997

Bulletin Canadien sur les effets indésirables des médicaments

Programme des produits thérapeutiques

DANS CE NUMÉRO

- *Les inhibiteurs des canaux calciques*
- *L'azithromycine*
- *Résultats d'un sondage à l'égard du Bulletin*
- *Nouvelle chronique — Communiqué*

Mise à jour sur les inhibiteurs des canaux calciques

La Direction des produits thérapeutiques a entrepris récemment une étude détaillée de l'innocuité des inhibiteurs des canaux calciques et a bénéficié des conseils obtenus d'un comité consultatif d'experts indépendant constitué spécialement pour l'aider à réaliser cette étude.

À la suite de cette étude, une lettre "Cher docteur" a été publiée le 25 juin 1997, dans laquelle on a de nouveau insisté sur les utilisations approuvées des inhibiteurs calciques au Canada. On y affirme que les capsules de nifédipine à libération immédiate ne sont pas indiquées pour traiter l'hypertension essentielle et que lorsqu'elles sont approuvées pour le traitement de l'hypertension au Canada, les préparations d'inhibiteurs calciques sont limitées à un traitement de second choix, après les diurétiques et/ou les •-bloquants, à l'égard

desquels il existe des données sur les résultats cliniques bénéfiques. Les inhibiteurs calciques ne sont pas indiqués pour traiter l'insuffisance cardiaque ou l'angine instable, ou immédiatement après un infarctus du myocarde.

L'utilisation de capsules de nifédipine à libération immédiate n'est pas recommandée pour la réduction rapide de la tension artérielle. Lorsqu'elles sont utilisées ainsi, le temps de réponse et l'ampleur des changements de tension artérielle sont imprévisibles. L'utilisation dans un tel contexte a produit des effets indésirables graves comme l'infarctus du myocarde, l'accident cérébro-vasculaire et la mort<1>.

De plus, il faut attirer l'attention sur la voie de biotransformation des préparations d'inhibiteurs calciques, soit le système cytochrome-P-450. Ceci est particulièrement pertinent dans le cas des inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines comme la nifédipine, la nicardipine et la félodipine, qui sont métabolisés principalement par l'isoenzyme CYP 3A4 et qui peuvent donc causer des interactions considérables avec d'autres composés qui sont métabolisés par le même enzyme ou agissent sur son activité. En général, l'importance clinique éventuelle de l'interaction avec ces dihydropyridines varie de façon inversement proportionnelle à leur biodisponibilité absolue. Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie de ces produits.

Le jus de pamplemousse pris en quantité équivalant à un verre normal à petit déjeuner, inhibe de manière significative l'isoenzyme CYP 3A4 pendant une durée pouvant atteindre jusqu'à au moins 24 heures après l'ingestion. Il est donc prudent d'éviter d'ingérer du jus de pamplemousse ou un pamplemousse lorsqu'on prend une dihydropiridine<2>.

Des données préliminaires indiquent la possibilité d'épisodes de saignement associés à l'utilisation de cette classe de médicaments. Le comité consultatif spécial d'experts a aussi recommandé d'assurer une surveillance approfondie et d'évaluer les données relatives aux épisodes de saignement lors de toute étude clinique en cours et future portant sur des patients qui prennent des inhibiteurs calciques. Afin de nous permettre d'évaluer plus à fond la possibilité de cet effet indésirable d'un médicament, nous vous encourageons à nous faire part de toute réaction soupçonnée avec les inhibiteurs des canaux calciques, notamment ceux qui sont associés au saignement.

Références

1. Grossman E, Messerli F, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328-31.
2. Bailey DG, Arnold MO, Spence JD. Grapefruit juice and drugs. How significant is the interaction? *Clin Pharmacokinet* 1994;26(2):91-8.

Cet article est publié sous la direction de : Guy Beaulieu, PhD, Mick Gelsema, PhD, et Ken Gruchalla, MD.

Hépatite iatrogène grave associée à l'azithromycine

Le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a étudié deux cas signalés d'hépatite iatrogène grave survenus chez des patients qui ont pris de l'azithromycine. Chacun des deux patients a reçu 500 mg en une seule dose le premier jour, suivi de 250 mg une fois par jour pendant quatre jours consécutifs.

On a diagnostiqué chez le premier patient, un homme de 45 ans, une hépatite toxique iatrogène grave. Le patient avait reçu de l'azithromycine pour traiter un épisode de bronchite aiguë. Il ne prenait aucun autre médicament concomitant. On n'a signalé aucun autre problème médical. Dans les sept semaines qui ont suivi le début du traitement à l'azithromycine, le sujet a commencé à ressentir des malaises, de l'anorexie, de la fatigue, de la myalgie et des nausées, suivis d'une fièvre et d'une jaunisse. Lorsqu'il a été hospitalisé, il était ictérique. Le titrage des anticorps antinucléaires et les analyses sérologiques de dépistage de l'hépatite A, B et C ont donné des résultats négatifs. Ses taux d'enzymes hépatiques étaient élevés de la façon suivante : ALT 1091 U/L (intervalle normal : 0-35), AST 1750 U/L (intervalle normal : 0-35) et phosphatase alcaline, 232 U/L (intervalle normal : 30-120). Son taux de bilirubine était de 565 µmol/L (intervalle normal : 2-18). Une biopsie du foie a confirmé une nécrose massive (principalement centrolobulaire), des espaces portes infiltrés et hypertrophiés, ainsi que de nombreux éosinophiles et éléments mononucléaires. Le patient a subi par la suite une transplantation du foie 78 jours après avoir terminé son traitement à l'azithromycine et se rétablissait au moment de la production du rapport.

Le deuxième patient, un homme de 85 ans qui avait subi trois infarctus du myocarde au cours des cinq années précédentes et qui avait une histoire de fibrillation auriculaire, d'ulcères, de problèmes urinaires et d'asthme, était traité à l'azithromycine pour une bronchite. Dans les six semaines qui ont suivi le début du traitement à l'azithromycine, il est tombé malade et a été hospitalisé à cause d'une hépatite aiguë. Il prenait 12 médicaments en même temps, dont de l'acide acétylsalicylique, de l'énalapril, du furosémide, du glyburide, de la lovastatine, de l'oméprazole et de la térazosine. Certains de ces médicaments peuvent causer des lésions hépatiques. Une biopsie du foie a révélé des dommages hépatocellulaires compatibles avec une réaction à un médicament et le taux de bilirubine dépassait 300 µmol/L. Lorsque le patient a commencé son traitement à l'azithromycine, 52 jours avant son décès, rien n'indiquait une anomalie fonctionnelle hépatique.

Les résultats d'études cliniques contrôlées révèlent que l'incidence globale d'événements indésirables liés à l'azithromycine s'établit à environ 12 %<1>. La monographie courante sur le produit indique que l'augmentation des taux sériques des enzymes hépatiques constitue un des effets secondaires éventuels chez les patients qui prennent de l'azithromycine. Des effets secondaires rares mais qui peuvent

être graves, tels que l'ictère cholostatique, se sont produits. La monographie indique aussi qu'on a signalé des cas d'hépatite médicamenteuse et de nécrose hépatique chez les patients dans des conditions (p. ex., étude en mode libre, essai de commercialisation) où la relation de cause à effet est incertaine ou encore chez des patients qui ont reçu durant de longues périodes des doses beaucoup plus élevées que les doses recommandées.

Le premier cas rappelle aux professionnels de la santé qu'il existe un lien possible entre le traitement à l'azithromycine et la nécrose centrolobulaire chez des patients qui n'ont aucun antécédent de maladie du foie. Ces deux cas soulignent aussi qu'il faut être conscient d'effets hépatotoxiques graves et faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de l'azithromycine à des patients qui ont une maladie du foie importante.

Référence

1. Charles L, Segreti J. Choosing the right macrolide antibiotic. *Drugs* 1997;53(3):349-57.

Cet article est publié sous la direction de : Pascale Springuel, BPharm.

Satisfaction à l'égard du Bulletin canadien sur les EIM - résultats d'un sondage

Nous avons joint un questionnaire (en français et en anglais) au numéro d'octobre 1996 du Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments afin d'en évaluer l'utilité et d'obtenir des suggestions pour l'améliorer. La distribution a duré environ cinq à six mois à cause des calendriers d'envoi des divers ordres ou collèges des pharmaciens.

Le sondage comportait des questions sur le contenu du bulletin, sa pertinence pour la pratique, la satisfaction à l'égard du type d'information, du nombre d'envois et du mode de distribution, ainsi que des données démographiques. Il fallait répondre à certaines questions par oui/non. D'autres étaient fondées sur une échelle de Likert à quatre points qui correspondent à des niveaux d'intérêt variant entre Aucun et Élevé. Les répondants pouvaient aussi ajouter des commentaires.

Analyse

Les données ont été saisies au moyen du logiciel Epi Info (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta) et les analyses statistiques ont été effectuées au moyen du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, CN). Pour en faciliter l'interprétation, on a réparti l'échelle de Likert à quatre points en deux catégories (Élevé et Moyen c. Faible, Aucun et Autre).

Résultats

Au total, 410 questionnaires remplis avaient été retournés en avril 1997. Les réponses provenaient de 325 pharmaciens, 66 médecins, 1 dentiste, 5 infirmières. Treize répondants

n'avaient pas précisé leur profession. Cent huit répondants pratiquaient dans un établissement et 221, dans la communauté.

Plus de 90 % des répondants considèrent que le bulletin est pertinent pour leur pratique, que sa distribution est satisfaisante et que sa longueur est suffisante (99,8 %, 93,9 % et 90,0 % respectivement). Environ 70 % ne veulent pas qu'on en modifie la distribution trimestrielle. Sur les 108 répondants qui proposent des changements, 96 % sont des pharmaciens. Environ 46 % suggèrent un bulletin mensuel et 42 % environ, un bulletin aux deux mois.

Au sujet de l'intérêt qu'ils portent au contenu, plus de 90 % des répondants affirment s'intéresser aux aspects suivants des EIM : nouveaux médicaments (vendus depuis moins de cinq ans), médicaments moins récents, certains médicaments en particulier et une catégorie de médicaments en particulier. À l'égard de ces aspects, la proportion de répondants ne diffère pas beaucoup entre les trois principaux groupes (pharmaciens, médecins et autres), sauf dans le cas des EIM pour une catégorie de médicaments, qui est choisie par 5 % de plus de pharmaciens que de médecins. Ce sont les EIM des nouveaux médicaments qui suscitent le plus d'intérêt (98,1 %).

Certains sujets suscitent un intérêt moyen (70 % à 89 % dans l'ensemble) : articles sur des réactions précises, profils EIM, listes de médicaments d'intérêt courant, modifications de l'information sur les EIM dans les monographies des produits, sujets particuliers (p. ex., médicaments prescrits qui deviennent en vente libre) et index annuel. Comparativement aux sujets antérieurs (intéressant 90 % ou plus des répondants), l'écart des proportions entre les groupes est plus important : plus de pharmaciens que de médecins se montrent intéressés. L'écart le plus marqué (75,1 % c. 54,6 %) porte sur l'index annuel.

Les sujets les moins appréciés (mentionnés par moins de 70 % des répondants dans l'ensemble) sont les suivants : information sur des questions internationales liées à l'innocuité des médicaments, insertion d'un formulaire de notification d'EIM dans le bulletin et éditoriaux sur le PCSEIM.

Discussion

Il faut interpréter les résultats avec prudence à cause du nombre limité de répondants. Le questionnaire a été joint à un numéro du bulletin et il n'y a pas eu de suivi individuel. On a seulement lancé un bref rappel dans le numéro du 1er janvier 1997.

Le mode de distribution a peut-être influencé le taux de réponses. Étant donné que le bulletin est joint à un journal professionnel ou à l'envoi d'un ordre provincial ou des associations provinciales de pharmaciens, les destinataires sont peut-être moins enclins à y répondre que s'il leur avait été envoyé par la poste séparément. Les résultats fournissent néanmoins des renseignements précieux. La plupart des répondants sont pharmaciens. Ce groupe particulier oriente donc l'interprétation de ces données. Cela peut aussi vouloir dire que

l'information sur les EIM intéresse davantage les pharmaciens que d'autres professionnels de la santé.

Environ le quart des répondants ont ajouté des commentaires écrits, notamment plusieurs compliments sur les articles. Le bulletin a été décrit comme un moyen utile qui communique des renseignements pertinents importants sur les EIM. On a présenté des suggestions au sujet d'un index, de la distribution plus rapide du bulletin et de l'envoi direct par la poste.

En terminant, les résultats du sondage démontrent que ce sont les EIM des nouveaux médicaments qui intéressent surtout. La distribution trimestrielle est satisfaisante même si l'on pourrait améliorer le mode de distribution.

Nous utiliserons les résultats de concert avec d'autres renseignements recueillis pour planifier et mettre en oeuvre d'autres changements.

Préparé par Carole Bouchard, BPharm, Frances Laffey, MSc et Wikke Walop, PhD. La contribution de Patricia Leblanc est très appréciée.

Communiqué

Cette nouvelle chronique vise à sensibiliser davantage le lecteur à des EIM signalés récemment. Les cas suivants ont été choisis à cause de leur gravité ou du fait que les réactions ne sont pas mentionnées dans la monographie du produit. Nous espérons qu'ils pourront favoriser la notification d'autres cas d'EIM rapidement.

Inhibiteurs de la protéase

Le Programme des produits thérapeutiques (PPT) est au courant de quelque 152 cas, dans le monde entier, de *nouveau cas ou d'exacerbation de diabète et d'hyperglycémie* chez les patients infectés par le VIH qui prennent des inhibiteurs de la protéase. Parmi les rapports canadiens reçus, six portent sur le Crixivan® (sulfate d'indinavir) et deux portent sur l'Invirase[MD] (mesylate de saquinavir). Trois patients se sont rétablis de l'hyperglycémie, un a commencé une insulinothérapie, mais son hyperglycémie a persisté, un est mort de septicémie et l'on ne connaît pas l'issue de trois cas. Dans quatre de ces huit cas, les patients étaient diabétiques. Il n'y a toutefois pas de preuves concluantes qui permettent d'établir un lien de cause à effet entre le traitement aux inhibiteurs de la protéase et ces événements. Santé Canada continuera d'évaluer la situation de près à mesure que d'autres renseignements deviendront disponibles. Le PPT a publié une feuille d'information à ce sujet<1>.

Vigabatrin (Sabril®)

Dans le cadre d'une surveillance consécutive à la commercialisation internationale<2>, Hoechst Marion Roussel a reçu de divers pays de nombreux rapports d'anomalies ophtalmologiques associées à l'utilisation du vigabatrin : *la*

constriction du champ visuel, la pâleur bilatérale de la papille optique, l'atrophie rétinienne périphérique subtile et l'atrophie optique, notamment.

Terconazole (Terazol[MD] 3 en ovules/crème vaginale)

Une femme âgée de 25 ans a développé graduellement un *érythème polymorphe* sur 90 % de sa surface corporelle quelques jours après une administration intravaginale d'ovules de terconazole et une administration topique soupçonnée de terconazole en crème vaginale. La situation a dégénéré en *syndrome de Stevens-Johnson et en épidermolyse bulleuse toxique* dans les 24 heures. Une septicémie a fait son apparition et la patiente est morte de complications graves à la suite d'une insuffisance rénale aiguë suivie d'un arrêt cardiaque. La patiente prenait en même temps le contraceptif Ortho® 1/35. Elle avait utilisé du *Lactobacillus*, une préparation à base d'herbes médicinales, quatre à cinq jours avant d'utiliser le terconazole.

Fen-phen (combinaison de fenfluramine et de phentermine)

Le PPT a appris que *33 cas de valvulopathie cardiaque* ont été signalés à la Food and Drug Administration américaine à la suite de l'utilisation de fen-phen. Au Canada, on a signalé un ou possiblement deux cas d'incidents cardiaques au PCSEIM. Même si les médicaments (Ponderal® et Pondimin® [fenfluramine], Fastin® et Ionamin® [phentermine], ainsi que Tenuate® [diethylpropion]) sont autorisés comme *agents individuels* pour utilisation à court terme (au plus trois mois) dans le traitement de l'obésité, leur utilisation concomitante n'a pas été approuvée ni au Canada, ni aux États-Unis. On est toutefois conscient que des médecins prescrivent des combinaisons de ces produits. On n'a pas encore confirmé définitivement l'existence d'un lien de cause à effet entre la valvulopathie cardiaque et l'utilisation combinée de ces produits. La tendance est toutefois jugée assez grave pour justifier une intervention rapide. C'est pourquoi le PPT a publié une feuille d'information<3,4> pour déconseiller aux médecins de prescrire toute combinaison d'anorexigènes jusqu'à ce que d'autres renseignements deviennent disponibles.

***Depuis la demande d'impression de ce Bulletin, de nouveaux dénouements se sont produits. Veuillez consulter la mise en garde émise pas Santé Canada le 15 septembre 1997 intitulée, *Mise en garde contre l'usage de produits contenant de la fenfluramine (Pondéral, Pondimin) ou de la dexfenluramine (Redux)*, pour obtenir une mise à jour. Renseignements au public: (613) 957-2991.**

Héparine

On a reçu une série de rapports signalant un *saignement rétropéritonéal* associé à l'utilisation de produits à l'héparine. L'hémorragie est le principal effet indésirable de l'héparinothérapie. Ce risque peut augmenter chez certains patients, comme les personnes âgées et celles qui prennent des médicaments qui jouent sur la série de réactions en cascade dans la coagulation sanguine. Il faudrait consulter le feuillet de renseignements du produit pour les instructions relatives à la bonne façon d'utiliser l'héparine, y compris la surveillance des paramètres de la coagulation et l'ajustement des doses au besoin. *Il existe différentes méthodes d'analyse pour mesurer et exprimer la puissance des produits de l'héparine. Les deux principales unités sont les unités USP et les unités internationales. Elles ne sont toutefois pas équivalentes<5> et l'on ne peut donc les utiliser de façon interchangeable comme doses équivalentes.*

Paroxétine (Paxil®)

Un garçon âgé de 13 mois qui a été exposé à la paroxétine avant la naissance montre *des signes de retard du développement général*. La mère n'avait pris aucun autre médicament et l'on n'a identifié aucune autre cause évidente.

Un bébé de sexe féminin né après 35 semaines de gestation présentait un *saignement intraventriculaire et méningé*. La mère avait pris de la paroxétine à partir de la seizième semaine de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Le bébé s'est rétabli du saignement, mais selon le médecin, des dommages neurologiques permanents sont possibles.

Pendant qu'elle prenait de la paroxétine, une femme âgée de 29 ans a été victime d'une *fausse couche* au cours du premier trimestre de la grossesse (à huit semaines). Elle ne prenait aucun autre médicament en même temps.

Références

1. Observations de cas de diabète et d'hyperglycémie chez les patients infectés au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) prenant des antiprotéases. Ottawa : Programme des produits thérapeutiques; 4 juillet 1997.
2. Santé Canada – Renseignements importants sur l'innocuité de Sabril [lettre]. Laval (Qc) : Hoechst Marion Roussel Canada; 27 juin 1997.
3. Heart-valve disease linked to common diet drug. *Can Med Assoc J* 1997;157:362.
4. Réactions cardiaques défavorables chez les patients ayant pris du fen-phen (association de fenfluramine et de phentermine). Ottawa : Programme des produits thérapeutiques, 11 juillet 1997.
5. Reynolds JEF, rédacteur. Martindale. The extra pharmacopeia (electronic version). Englewood (CO) : Micromedex, Inc : 1995.

Cette chronique est dirigée par : Amal Hélal, BSc Phm, en collaboration avec Cathy Parker, BSc, Pascale Springuel, BPharm, et Ann Sztuke-Fournier, BPharm.

Si vous avez remarqué des cas semblables, veuillez les signaler à l'Unité de notification des EIM, Division de l'évaluation continue, Bureau de la surveillance des médicaments, LP 4103B1, Ottawa (Ontario) K1A 1B9; télécopieur 613 957-0335, ou à un centre régional participant. (Vérifiez la section Info-Clin du

CPS qui porte sur la notification des EIM. Vous y trouverez les adresses complètes et une copie de la formule de notification.)

La version électronique de ce bulletin peut être consulté à la rubrique Publications, à la nouvelle adresse suivante : **www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut**

Canada Ce bulletin sur les effets indésirables des médicaments est produit et financé par la Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada, et publié régulièrement dans le JAMC.